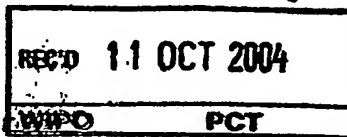




IB04/02052



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 JUIN 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

► N° Indigo 0 825 83 85 87

0,35 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 © W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 3 JUIN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0306677 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 3 JUIN 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 240353 D20967 JRC			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DISPOSITIF OCULAIRE DE DELIVRANCE VARIABLE DE PRINCIPES ACTIFS PAR IONTOPHORESE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		OPTIS FRANCE S.A.	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		419248471	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		Rue 52, rue du Théâtre, 75015 PARIS Code postal et ville Pays FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

3 JUIN 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0306677

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

240353-JRC

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

Cabinet REGIMBEAU

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

20, rue de Chazelles

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (facultatif)

01 44 29 35 00

N° de télécopie (facultatif)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (facultatif)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒
☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt
☐ Oui
☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint
La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe

☐
☐

Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite »,
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

Handwritten signature
921169

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**
M. ROCHET

L'invention concerne des dispositifs de délivrance continue et/ou discontinue de toute substance présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines dans l'œil, notamment des dispositifs intra et extra oculaires.

Les dispositifs oculaires de délivrance de principes actifs aptes à délivrer lesdits principes actifs sur du long terme (de plusieurs jours à plusieurs semaines, voire plusieurs mois) de manière continue et/ou discontinue se présentent sous deux formes :

- Les inserts sont des réservoirs de principes actifs placés à la surface du globe oculaire, de façon non invasive, comme des lentilles de contact, de préférence dans le sac conjonctival. Ils permettent une délivrance de principes actifs de manière continue ou programmée. De nombreux systèmes ont été développés, soit sous la forme de lentille ou d'un anneau, soit sous la forme d'un petit réservoir annulaire ou tubulaire déposé dans le sac conjonctival habituellement dans le fornix inférieur. Un inconvénient des inserts est un passage limité des principes actifs dans le segment postérieur du globe oculaire limitant leur utilisation autrement des pathologies du segment antérieur dudit globe oculaire (inflammation, conjonctivite). De plus, le risque d'expulsion de l'insert de manière accidentelle ou non est relativement important.

- Les implants intra oculaires de libération programmée de principes actifs sont mis en place chirurgicalement dans le vitré du globe oculaire. De tels implants sont biodégradables/bioérodables ou non. Ce type de dispositif est apte à se mouvoir librement dans ledit vitré et risque de toucher la rétine en augmentant la concentration de principes actifs de manière locale qui pourrait atteindre un niveau toxique. Il est cependant possible de suturer l'implant mais cela requiert une incision relativement large (environ 5mm). Un autre inconvénient des implants non biodégradables est de devoir remplacer l'implant de manière régulière pour assurer une délivrance de principes actifs sur du très long terme.

L'inconvénient de ces dispositifs, que ce soient les inserts ou les implants, est qu'il n'est pas possible d'interrompre ou d'accélérer le traitement en fonction de l'évolution de la pathologie à traiter. En effet, ces dispositifs présentent un profil de délivrance de principes actifs figé au cours du temps. Ce profil est défini soit lors de la fabrication, soit avant mise en place au niveau de l'œil. Un changement de profil de délivrance nécessite le remplacement du dispositif. Ceci devient très préjudiciable pour le patient dans les cas des implants intra-vitréens car cela nécessite une intervention chirurgicale.

Dans le cas d'un mécanisme de délivrance contrôlée par diffusion, les principes actifs sont confinés dans un réservoir, par exemple, dont les parois présentent une certaine porosité, ou encore à l'intérieur de couches dites retard qui se dissolvent dans l'environnement, des agents maintenant les principes actifs ou contenant les principes actifs se dissolvant dans l'eau, voire étant de nature biodégradable. Ces mécanismes de contrôle de la diffusion, qualifiés de passifs, permettent des profils de délivrance continue, stable, en augmentation ou en diminution, voire en plusieurs séquences. Toutefois, ces profils sont toujours préprogrammés. De plus, ils sont difficiles à mettre au point car ils sont affectés par les paramètres de l'environnement ou encore de l'évolution dimensionnelle du substrat (gonflement, dissolution), qui modifie la surface spécifique de diffusion par exemple.

20

Dans le cas d'un mécanisme de délivrance par effet chimique, le contrôle de la délivrance consiste à lier les principes actifs à un ou plusieurs substrats, le ou les substrats se biodégradant, ou la liaison chimique se rompant in situ. Il est alors possible de lier le mécanisme de délivrance à la température, au pH. Ceci permet de libérer le principe actif en présence de certaines conditions d'environnement. Ces mécanismes peuvent être déclenchés à la demande, à l'aide d'apport d'énergie extérieur comme de la chaleur, de la lumière, un chauffage ou une électrolyse permettant de modifier

30

le pH. Ceci permet de mettre en place l'implant au sein d'une tumeur par exemple et de déclencher le relargage.

Dans le cas de mécanismes de délivrance mécanique, ces derniers font principalement appel au principe osmotique consistant à enfermer le principe actif dans un réservoir avec un polymère gonflant sous l'effet de l'eau (ou générant un gaz) et expulsant le principe actif à l'extérieur dudit réservoir. D'autres mécanismes de ce type font appel à des ressorts, du gaz ou divers agents s'expansant selon différents mécanismes d'initiation et permettant de générer une force de propulsion du principe actif généralement contenu à l'intérieur d'une enveloppe. De manière à initier ou à accélérer la délivrance d'un principe actif contenu dans un tel implant, l'utilisation d'un courant électrique directement appliqué ou de radiation permet de chauffer un polymère qui passe de l'état cristallin à l'état fondu et ainsi de relarguer le principe actif prisonnier d'une matrice cristalline. Les radiations utilisées peuvent être de la lumière telle que celle émise par un faisceau laser. Les ultrasons aussi peuvent être utilisés pour modifier le flux de principe actif à travers la paroi poreuse d'un réservoir.

25

Toutefois, l'ensemble de ces dispositifs de contrôle nécessite des appareillages complexes et délicats de mise en place et d'utilisation.

30

Un but de l'invention est de fournir un dispositif de délivrance de principes actifs en continu et/ou

discontinu dans l'œil permettant un profil de délivrance variable et utilisable de manière simple.

Pour cela, on prévoit, selon l'invention un
5 dispositif de délivrance oculaire de principes actifs comprenant un réservoir apte à contenir les principes actifs, et des moyens de libération des principes actifs contenus dans le réservoir vers le voisinage d'un site
10 destiné à recevoir les principes actifs, caractérisé en ce que le dispositif comporte en outre des moyens de distribution des principes actifs pilotables par iontophorèse ou électroporation

Avantageusement, mais facultativement, le
15 dispositif présente au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- les moyens de distribution sont une paroi microporeuse,
- les moyens de distribution comportent des clapets
20 dont l'ouverture est pilotée par iontophorèse ou électroporation,
- les moyens de distribution comprennent un polymère ou un gel électro sensible apte à modifier un volume du réservoir contenant les principes actifs
25 sous l'action de la iontophorèse ou de l'électroporation,
- les moyens de distribution comportent au moins un gel de polymère contenant les principes actifs apte à être érodé sous l'effet de la iontophorèse ou de
30 l'électroporation,

- les moyens de distribution comportent en outre des électrodes s'étendant en saillie en dehors du dispositif de sorte à permettre l'ancrage du dispositif lors de sa mise en place.

5

- le dispositif comprend un deuxième réservoir de principes actifs,
- le dispositif est un insert apte à être placé sur la surface d'un globe oculaire,
- 10 - l'insert est apte à être positionné dans un sac conjonctival,
- le dispositif est un implant apte à être positionné à l'intérieur du globe oculaire.

15 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la description ci-après d'un mode de réalisation préféré ainsi que de variantes. Aux dessins annexés :

- 20 - La figure 1 et la figure 2 sont respectivement une vue en coupe et une vue de dessus d'un insert selon l'invention,
- La figure 3 est une vue schématique de l'utilisation de l'insert des figures 1 et 2,
- La figure 4 est une vue en coupe d'un insert
25 selon un second mode de réalisation implanté dans le sac conjonctival d'un patient,
- La figure 5 est une vue en coupe d'un mode de réalisation d'un implant selon l'invention,
- La figure 6 est une vue en coupe d'une variante
30 de réalisation d'un implant selon l'invention,

- La figure 7 est une vue en coupe d'une seconde variante de réalisation d'un implant selon l'invention,
- 5 - La figure 8a à 8c sont des vues en coupe d'une troisième variante de réalisation d'un implant selon l'invention,
- Les figures 8d, 8e et 8f illustrent trois autres variantes de réalisation sur des principes similaires, et
- 10 - La figure 9 est une vue en coupe d'une quatrième variante de réalisation d'un implant selon l'invention.

En référence aux figures 1 à 4, nous allons
15 décrire un dispositif selon l'invention se présentant sous la forme d'un insert.

En référence aux figures 1 à 3, nous allons
décrire un premier mode de réalisation d'un insert selon
20 l'invention. L'insert 1 se présente ici sous la forme d'une lentille annulaire comprenant un orifice central 4 et un réservoir apte à contenir un ou plusieurs principes actifs destinés à être délivrés au niveau du globe oculaire. De plus, l'insert 1 sous forme de
25 lentille présente une face interne 3 de forme convexe sensiblement complémentaire de la forme de la surface externe de la sclère oculaire antérieure, soit la conjonctive avec laquelle elle est destinée à coopérer de manière à pouvoir délivrer les principes actifs
30 contenus dans le réservoir 2.

En référence à la figure 3, l'insert 1 précédemment décrit est appliqué contre un globe oculaire 6 au niveau de la sclère 8 dudit globe oculaire 6. Ainsi le réservoir 2 de l'insert se retrouve mis en place dans le
5 sac conjonctival 7 du globe oculaire 6. Cette forme d'insert est préférable car ainsi il couvre la plus grande surface possible de la sclère 8 tout en étant bien maintenu dans le sac conjonctival 7. L'insert 1 relargue le ou les principes actifs contenus dans son
10 réservoir 2 de manière continue car la surface 3 de l'insert 1 est microporeuse et laisse passer les principes actifs. Toutefois, une grande partie des principes actifs ainsi administrés est lavée par les larmes tandis que l'autre partie reste dans le segment
15 antérieur de l'œil après avoir traversé la sclère 8. L'application par intermittence d'un applicateur pour iontophorèse oculaire 5 permet d'augmenter la perméabilité sclérale pendant plusieurs heures et ainsi permettre à une plus grande partie des principes actifs
20 de traverser la paroi sclérale 8, évitant ainsi un lavage par les larmes de ces dits principes actifs. Un applicateur pour iontophorèse oculaire est connu en soi. Plus d'information sur ce type d'applicateur peut être trouvée dans le document FR 2 773 320 ou le document
25 FR 2 830 766. Ainsi, en jouant sur la perméabilité sclérale à l'aide d'un courant de iontophorèse, on peut modifier le profil de délivrance de l'insert 1. De plus, les applicateurs pour iontophorèse oculaire sont d'un emploi simple et facile : le patient peut de lui-même
30 s'appliquer le traitement prescrit et modifier ainsi le profil de délivrance de son insert 1.

En référence à la figure 4, nous allons décrire un deuxième mode de réalisation d'un insert selon l'invention. L'insert 10 de forme quelconque, mais qui peut être de la même forme que l'insert 1 précédemment décrit, présente un réservoir 11 apte à contenir un ou plusieurs principes actifs destinés à être délivrés à travers la paroi sclérale 8 d'un globe oculaire 6. Comme précédemment, l'insert 10 est placé dans le sac conjonctival 7 du globe oculaire 6. Le réservoir 11 de l'insert 10 est délimité de manière interne par une surface 13 apte à être en contact direct avec la paroi sclérale 8. De préférence, la paroi 13 du réservoir 11 est microporeuse de manière à délivrer continuellement le ou les principes actifs contenus dans ledit réservoir sous la simple pression osmotique. D'autre part, la paroi microporeuse 13 du réservoir 11 comporte des pores 12 particuliers qui sont au repos en position fermée et qui sont aptes à s'ouvrir selon un mouvement 13 sous l'action d'un courant de iontophorèse. Les pores particuliers 12 agissent comme des clapets. La réalisation de ces clapets peut être faite selon l'une des façons suivantes :

- Revêtement des polymères par un film ou une encre conductrice, voire par un dépôt réalisé par pulvérisation sous vide ou bombardement, etc, ou encore
- Ajout d'une charge conductrice sous forme de poudre ou de fibre métallique ou à base de carbone au polymère constituant le clapet, ou encore
- Réalisation du clapet par des polymères intrinsèquement conducteurs comme le polyacétylène,

le polypyrrole, le polythiophène ou encore le polyaniline et de façon générale tout matériau conducteur électrique (des matériaux métalliques pourraient en particulier également convenir).

5 Ces polymères peuvent être mis en forme et disposés comme des clapets à l'intérieur du réservoir comme cela est illustré en figure 4. Sous l'action de la iontophorèse, les clapets 12 se soulèvent et libèrent le ou les principes actifs en quantité beaucoup plus
10 importante à la surface du globe oculaire au niveau de la paroi sclérale 8.

Dans une variante de réalisation, les clapets peuvent être formés avec des polymères électro sensitifs
15 qui sont capables de changer de forme sous l'action d'un courant de iontophorèse.

Dans un troisième mode de réalisation d'un insert selon l'invention (non représenté), l'insert est
20 constitué d'un hydrogel contenant les principes actifs de manière encapsulée. L'hydrogel peut être réalisé de deux manières :

- C'est une matrice polymérique contenant le ou les principes actifs qui se libèrent sous
25 l'action du courant d'iontophorèse, ou
- C'est un gel de polymère érodable sous l'action d'un courant d'iontophorèse.

Dans les trois modes de réalisation précédemment
30 décrits, il est à noter que l'insert est réalisé sous une forme de préférence annulaire (anneau complet ou

partiel), préservant la cornée qui est la surface fonctionnelle de l'œil et située en regard de l'orifice 4. De plus, cette forme annulaire permet à l'insert de s'appuyer sur la sclère 8 autour de ladite cornée, sclère qui est faiblement vascularisée et sensiblement plus fine à cet endroit que le reste de la paroi du globe oculaire 6. D'autre part, l'applicateur pour iontophorèse oculaire se place en regard de la sclère, soit directement sur l'insert ou bien sur les paupières qui sont alors fermées et préserve ainsi la cornée.

D'autres variantes de réalisation sont bien entendu également possibles pour l'insert.

En particulier, il peut également être avantageusement prévu que l'insert est un insert de forme annulaire divisé en plusieurs secteurs et contenant chacun un principe actif différent, par exemple, un anti-inflammatoire et un antibiotique pour soigner à la fois une endophtalmie et la réaction inflammatoire généralement consécutive à l'infection oculaire.

En référence aux figures 5 à 9, nous allons décrire un dispositif selon l'invention se présentant sous la forme d'un implant.

En référence à la figure 5, nous allons décrire un premier mode de réalisation d'un tel implant. L'implant 100 comporte un réservoir 102 apte à contenir un ou plusieurs principes actifs. Le réservoir présente des parois 104 sensiblement microporeuses de sorte à

permettre le passage de l'eau (composant environ 98% du vitré dans lequel l'implant est destiné à être installé) ainsi que les ions se trouvant dans cette eau. Dans une variante de réalisation, la paroi 104 peut comporter des orifices traversant calibrés 101 permettant de mettre en communication le réservoir 102 avec l'extérieur de l'implant 100. D'autre part, le réservoir 102 comporte, en son sein, un polymère ou un hydrogel électro sensible 103. La particularité d'un tel polymère ou d'un tel hydrogel électro sensible est d'avoir une propriété de changer de forme ou de s'expanser sous l'action d'un courant de iontophorèse. On appelle ainsi de tels polymères ou hydrogels des gels électro rhéologiques, ou encore des matériaux piézoélectriques. Ce type de gel peut être réalisé par ajout de fines particules polarisables dans un fluide présentant une constante diélectrique plus faible, par exemple de l'huile de silicone. Sous l'effet d'un courant de iontophorèse, les particules polarisables s'alignent et de ce fait changent les propriétés rhéologiques du fluide les comprenant. Cet effet est appelé l'effet Winslow.

L'implant 100 ainsi réalisé est mis en place au sein du vitré d'un globe oculaire et relargue une dose de principes actifs de façon linéaire et continue sous la simple pression osmotique. Sous l'effet de l'application d'un courant de iontophorèse, grâce à un appareil de iontophorèse tel que précédemment cité, le polymère électro sensible 103 se dilate et expulse un bolus de principes actifs pendant une durée choisie. Ensuite, une fois le courant de iontophorèse éteint, le polymère revient à un état initial et l'implant 100

continue de relarguer une dose de façon continue et linéaire sous l'effet de la pression osmotique comme avant l'application d'un courant de iontophorèse. Il est à noter que la présence des orifices 101 permet
5 d'assurer un bon contact électrique entre l'humeur aqueuse et le gel de manière à améliorer la réaction du polymère 103 sous l'effet d'un courant de iontophorèse.

De plus, la forme tubulaire du dispositif 100
10 permet de contrôler et d'augmenter la dose de principes actifs relarguée même pour de très faible variation de volume du polymère ou du gel électro sensible 103. Toutefois, il est possible d'utiliser d'autres formes de réservoir comme des anneaux, des disques ou des sphères
15 par exemple.

En référence à la figure 6, nous allons décrire un deuxième mode de réalisation d'un implant selon l'invention. L'implant 110 comporte deux réservoirs 112
20 et 115 délimités par des parois 114 qui peuvent être microporeuses. Les orifices 110 permettent une communication directe entre l'environnement dans lequel est implanté l'implant 110 et le contenu des réservoirs 112 et 115 respectivement. Un polymère ou un gel électro
25 sensible 113 permet de distribuer simultanément le contenu des deux réservoirs 112 et 115. Comme précédemment, le polymère électro sensible se déforme sous l'effet d'un courant de iontophorèse.

30 En référence à la figure 7, nous allons décrire un troisième mode de réalisation d'un implant selon l'invention. L'implant 120 présente un réservoir 122

similaire au réservoir 102 précédent ainsi qu'un gel ou un polymère électro sensible 123 similaire dans son rôle au polymère 103 précédent. Un orifice 121 permet de mettre en contact l'humeur aqueuse du vitré avec le contenu du réservoir 122. D'autre part, l'implant 120 présente des électrodes 125 qui viennent en contact de part et d'autre avec le polymère ou le gel électro sensible 123 et s'étendent en saillie en dehors de l'implant 120. Les extrémités se trouvant en dehors de l'implant 120 permettent d'ancrer le dispositif dans la paroi d'un globe oculaire 6 lors de son implantation. Ainsi les électrodes 125 ont pour double rôle de maintenir en place l'implant 120 et de permettre d'augmenter la densité de courant de iontophorèse lors de l'application d'un tel courant ce qui a pour conséquence d'augmenter la dilatation du polymère électro sensible 123 et de son effet quant au bolus de principes actifs qui est rejeté en dehors de l'implant 120.

20

En référence aux figures 8a à 8f, nous allons décrire maintenant un quatrième mode de réalisation d'un implant selon l'invention. L'implant 130 présente un réservoir 132 délimité par une paroi comprenant des parties semi souples 134. De plus, le réservoir 132 présente une valve anti retour 131 permettant d'établir une communication entre l'extérieur et l'intérieur du réservoir 132. Enfin, le réservoir 132 est séparé d'un polymère ou d'un gel électro sensible 133 par une membrane souple 135. Du côté du polymère 133, la paroi du dispositif entourant ledit polymère présente des orifices 136. Sous l'effet d'un courant de iontophorèse

illustré en figure 8b, le polymère électro sensible 133 se déforme en se dilatant tout en poussant la membrane souple 135, réduisant ainsi le volume du réservoir 132 dont le contenu, montant alors sous pression, ouvre la valve 131 et largue un bolus de principes actifs selon la flèche F vers l'extérieur. Une fois le courant de iontophorèse éteint, le polymère 133 électro sensible reprend sa forme initiale ainsi que la membrane souple 135. Sous la dépression qui se crée alors dans le réservoir 132, la valve anti retour 131 se ferme et les parois semi souples 134 se déforment, elles aussi, pour compenser ladite dépression. L'implant 137 se présente alors sous la forme illustrée à la figure 8c.

En variante encore et ainsi que l'illustrent les figures 8d, 8e et 8f, les parties semi souples 134 peuvent être remplacées par des parties en soufflet (figure 8d) ou par une structure où l'implant est constitué de deux parties dont l'une coulisse dans l'autre (figure 8e), le cas échéant avec des moyens de type à crans ou cliquets (figures 8f).

Dans un cinquième mode de réalisation d'un implant selon l'invention illustré en figure 9, l'implant 140 comporte un gel 143 entouré par une paroi microporeuse 144. Le gel 143 est un gel ou une matrice contenant le ou les principes actifs et est de plus sensible au courant de iontophorèse. Ceci permet de relarguer le ou les principes selon les deux principes suivants :

- Soit on utilise une matrice polymérique contenant les principes actifs qui se libèrent

alors sous l'action des courants de iontophorèse, ou

- Soit on utilise un gel de polymère qui présente la particularité d'être érodable sous l'action du courant de iontophorèse.

5

Dans une variante de réalisation de ce mode de réalisation d'un implant selon l'invention, le gel 143 peut être remplacé par une pluralité de gels présentant 10 les mêmes propriétés sous l'effet d'un courant de iontophorèse, chacun des gels comprenant un principe actif différent. De même, dans une autre variante de réalisation, l'implant 140 peut présenter des électrodes similaires aux électrodes 125 au mode de réalisation 15 précédemment décrit permettant l'ancrage de l'implant 140 dans la paroi sclérale et d'augmenter la densité de iontophorèse et donc l'effet de ce courant sur le gel 143.

20 Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans pour autant sortir du cadre de celle-ci.

REVENDECATIONS

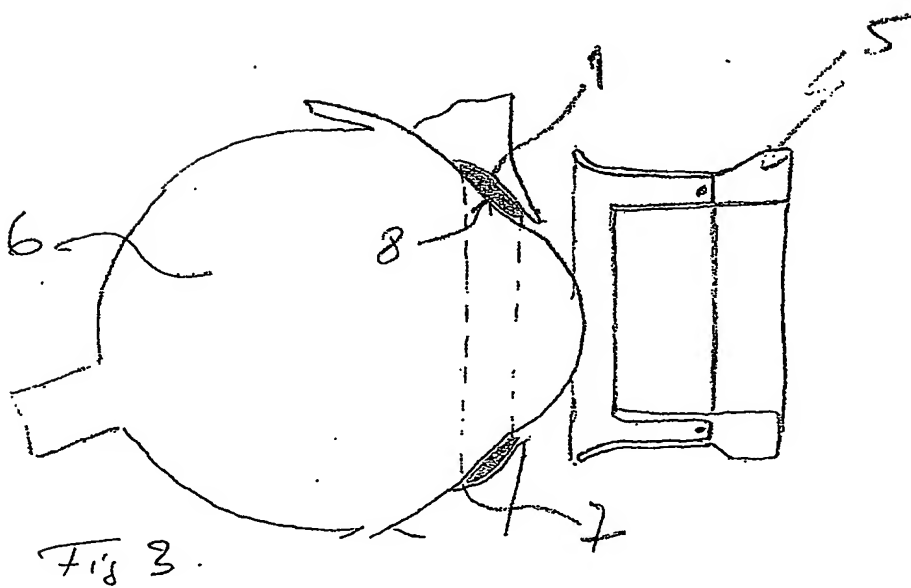
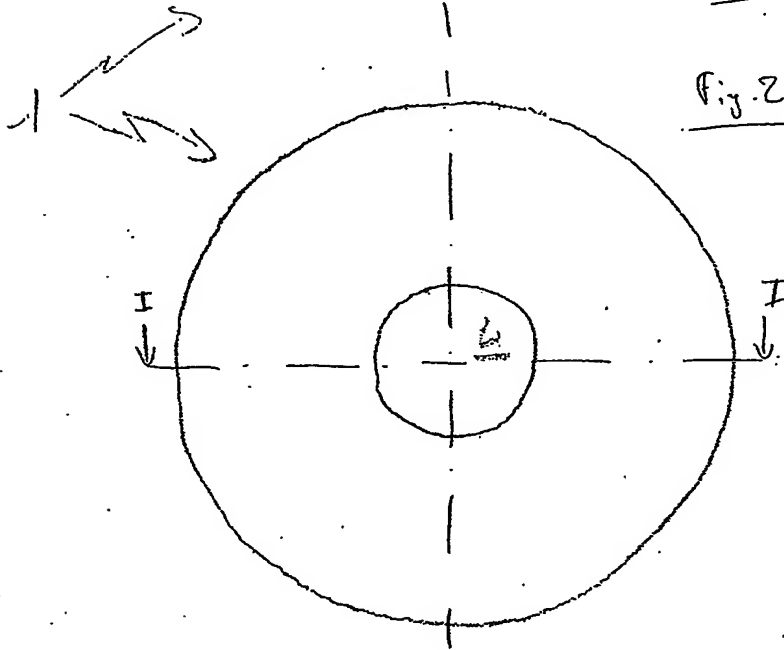
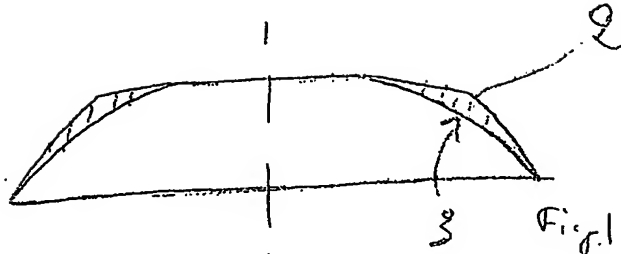
1. Dispositif de délivrance oculaire de principes actifs
5 comprenant un réservoir apte à contenir les principes
 actifs, et des moyens de libération des principes
 actifs contenus dans le réservoir vers le voisinage
 d'un site destiné à recevoir les principes actifs,
 caractérisé en ce que le dispositif comporte en outre
10 des moyens de distribution des principes actifs
 pilotables par iontophorèse ou électroporation.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en
 ce que les moyens de distribution sont une paroi
15 microporeuse.
3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé
 en ce que les moyens de distribution comportent des
 clapets dont l'ouverture est pilotée par iontophorèse
20 ou électroporation.
4. Dispositif selon l'une des revendications
 précédentes, caractérisé en ce que les moyens de
 distribution comprennent un polymère ou un gel
25 électro sensible apte à modifier un volume du
 réservoir contenant les principes actifs sous
 l'action de la iontophorèse ou de l'électroporation.
5. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3,
30 caractérisé en ce que les moyens de distribution
 comportent au moins un gel de polymère contenant les

principes actifs apte à être érodé sous l'effet de la iontophorèse ou de l'électroporation.

- 5 6. Dispositif selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que les moyens de distribution comportent en outre des électrodes s'étendant en saillie en dehors du dispositif de sorte à permettre l'ancrage du dispositif lors de sa mise en place.
- 10 7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que le dispositif comprend un deuxième réservoir de principes actifs.
- 15 8. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le dispositif est un insert apte à être placé sur la surface d'un globe oculaire.
- 20 9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'insert est apte à être positionné dans un sac conjonctival.
- 25 10. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le dispositif est un implant apte à être positionné à l'intérieur du globe oculaire.

1/5

DUPLICATA



1 / 5

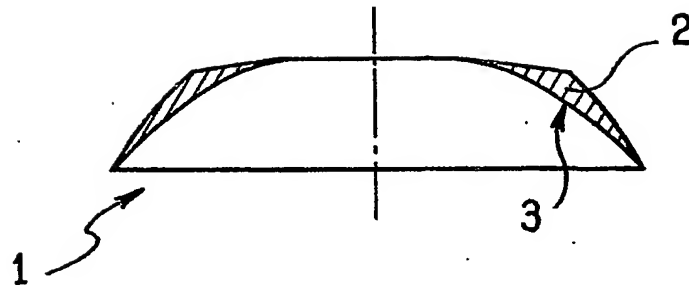


FIG. 1

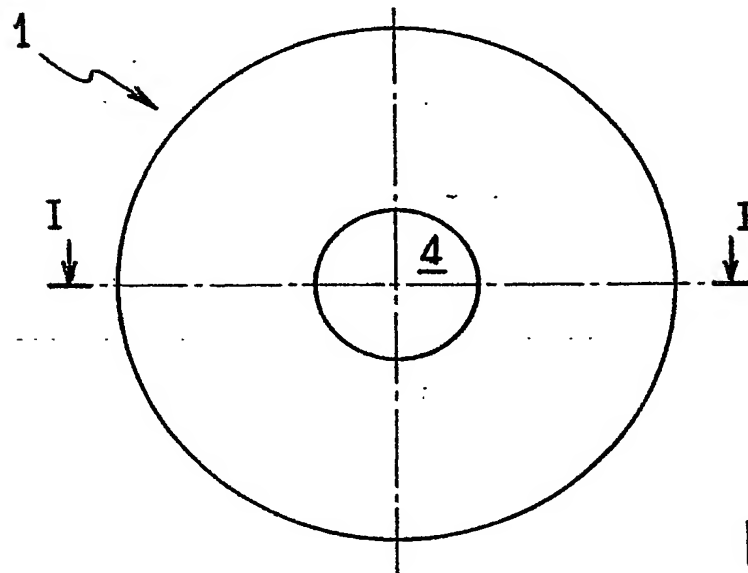


FIG. 2

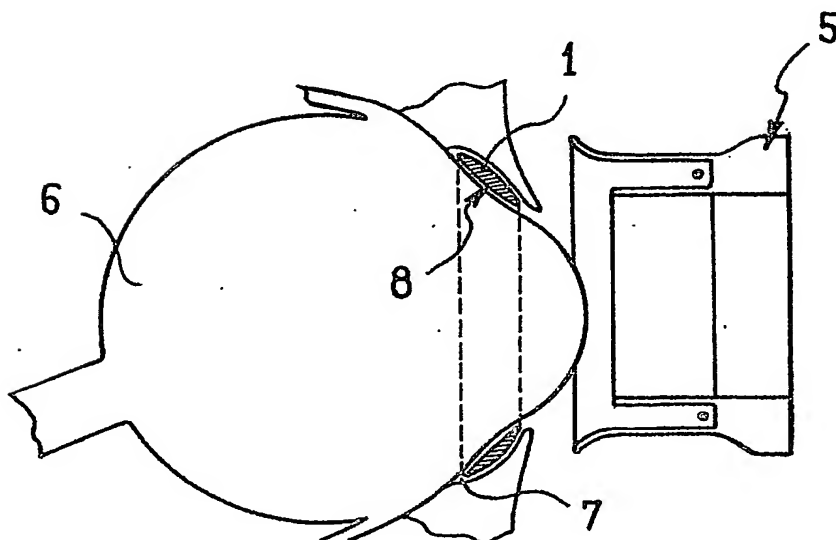
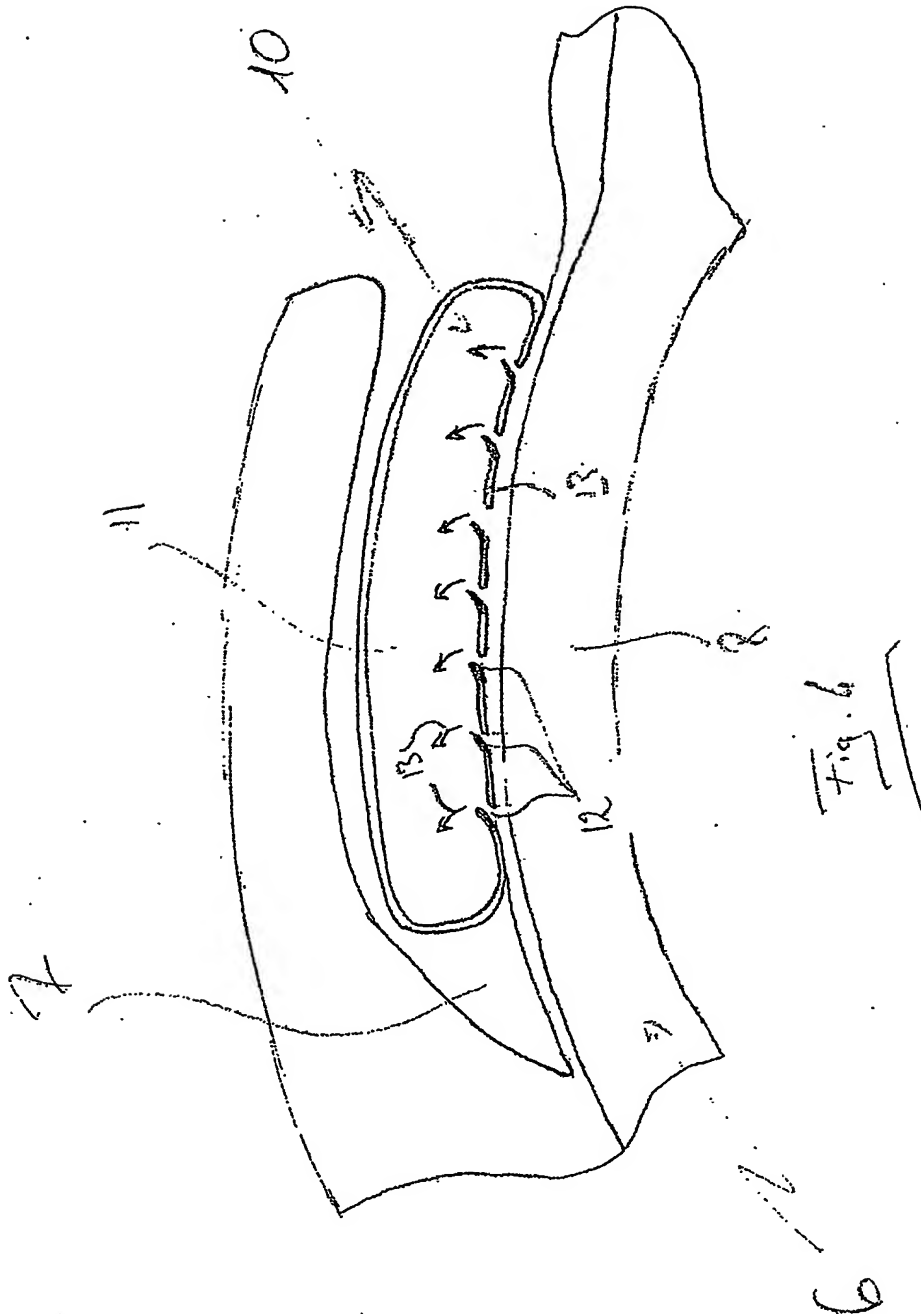


FIG. 3

DUPLICATA

tel depot

2/6



2 / 5

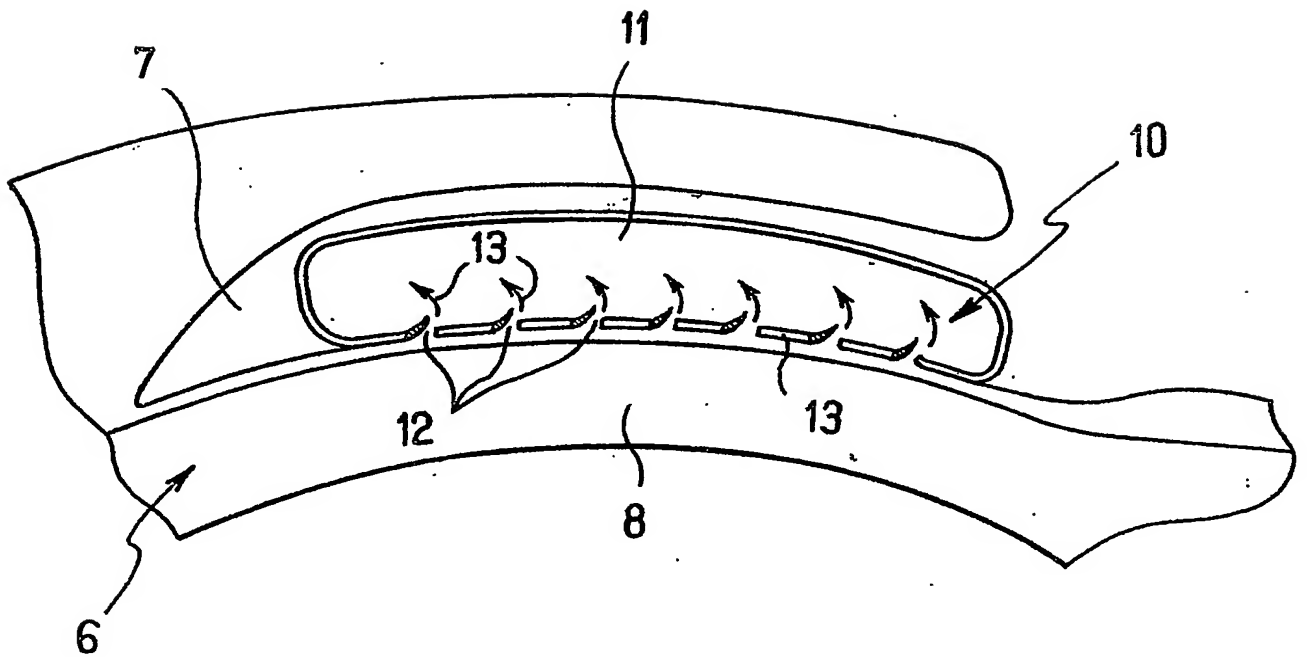
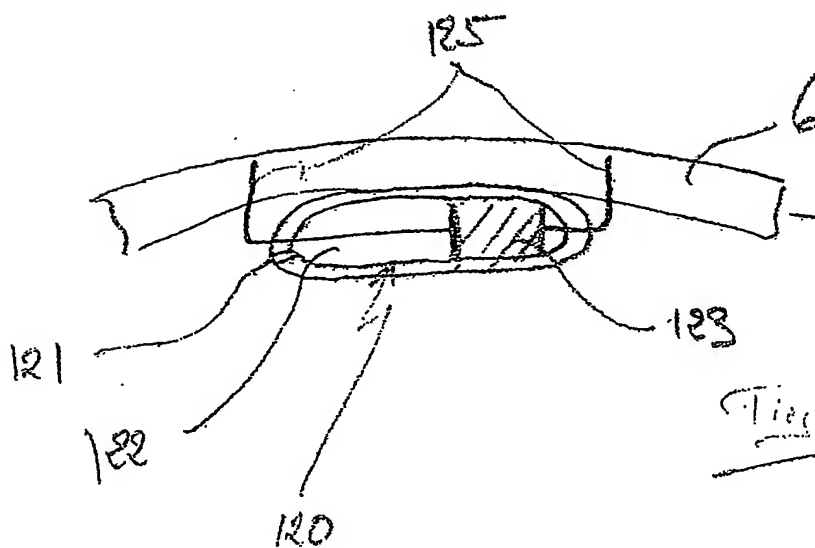
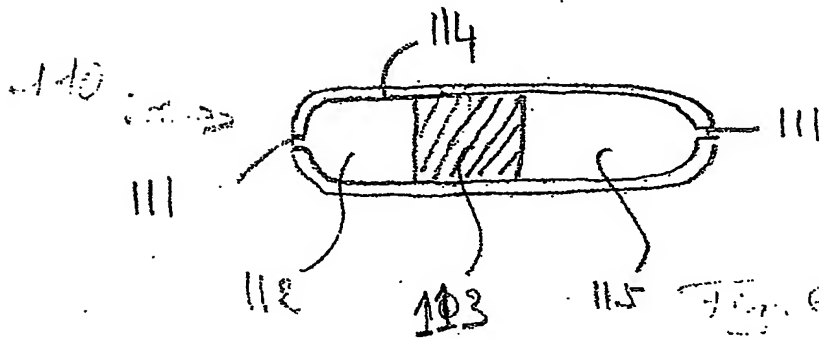
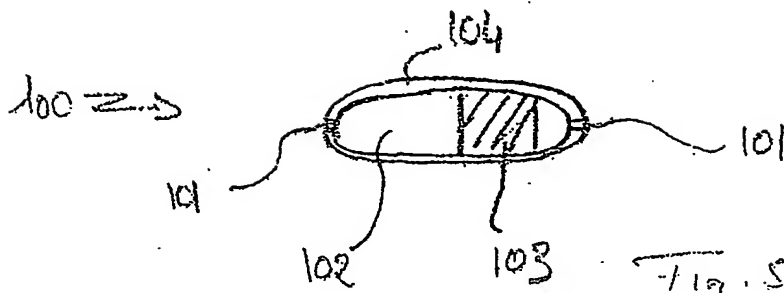


FIG. 4

2/5

DUPLICATA



3 / 5

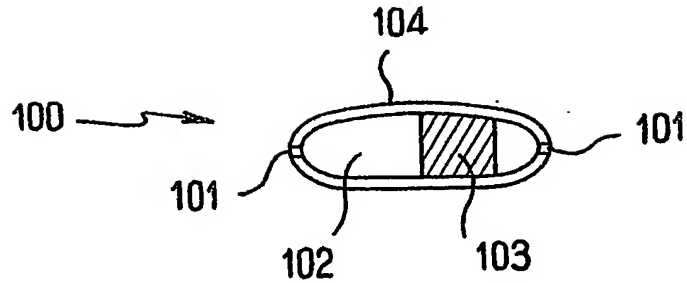


FIG. 5

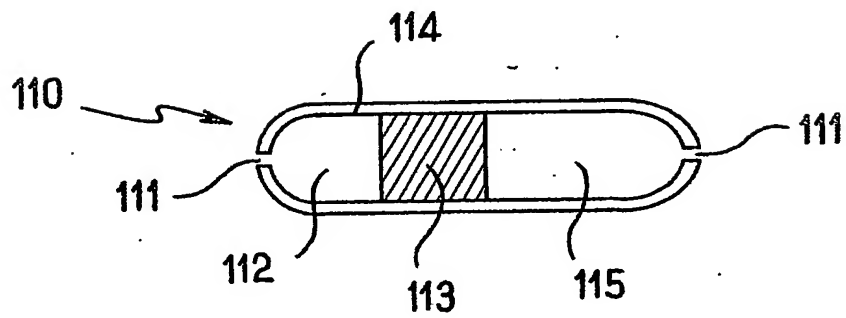


FIG. 6

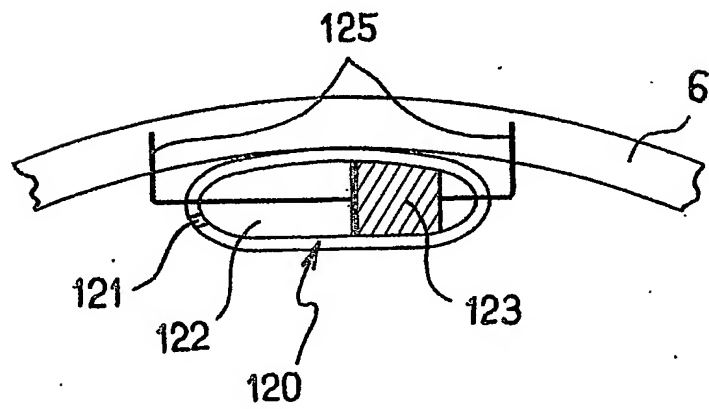


FIG. 7

DUPLICATA

6/5

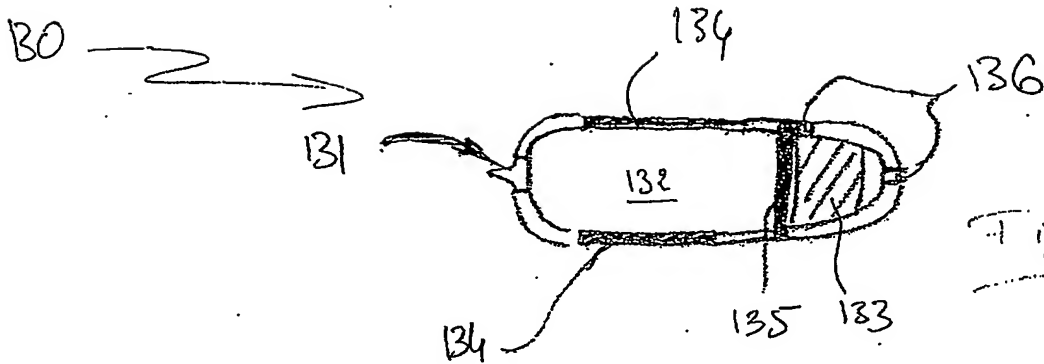


Fig 8a

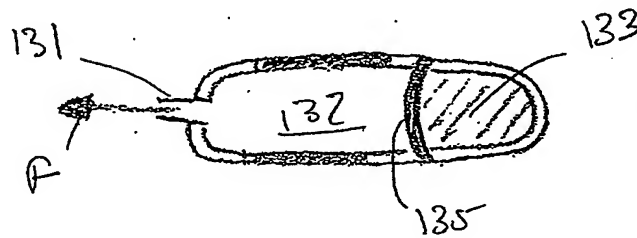


Fig 8b

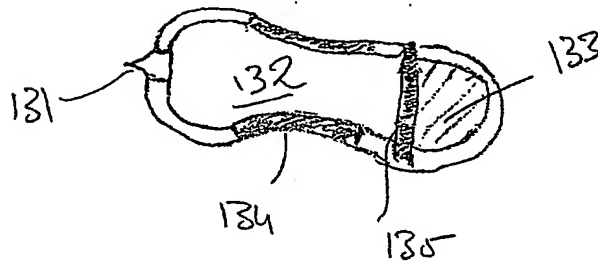


Fig 8c

4 / 5

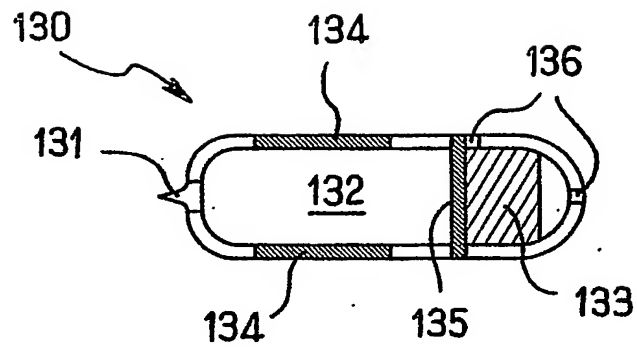


FIG. 8a

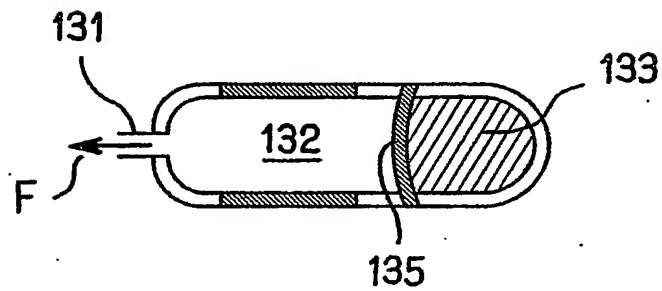


FIG. 8b

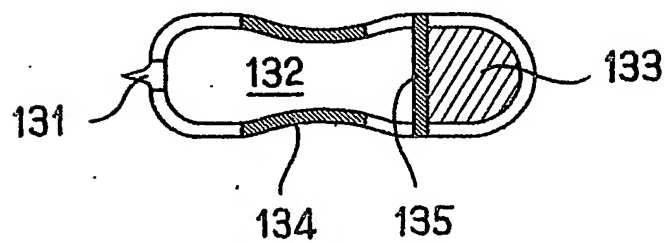
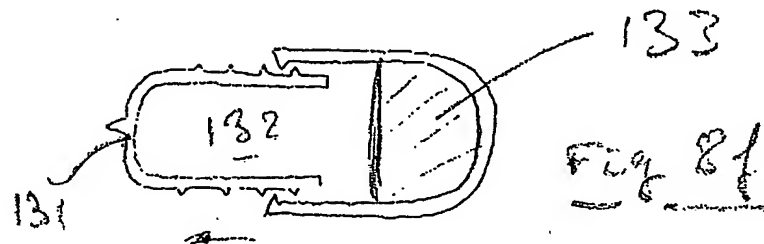
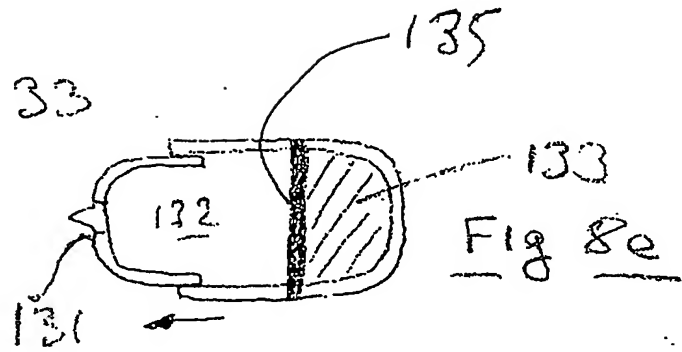
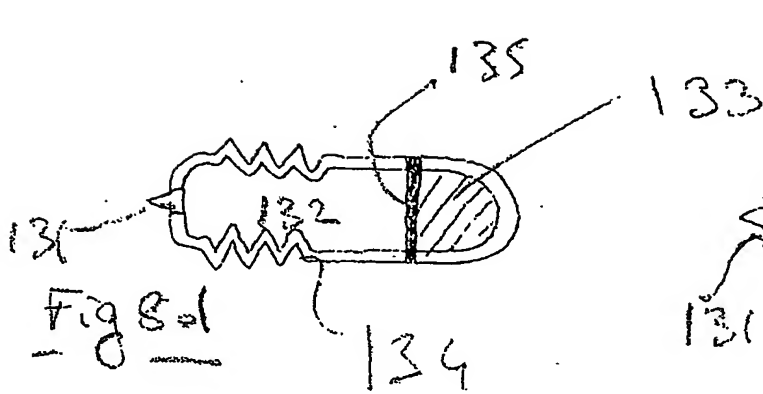


FIG. 8c



5 / 5

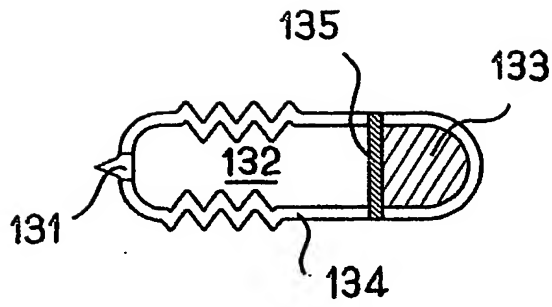


FIG. 8d

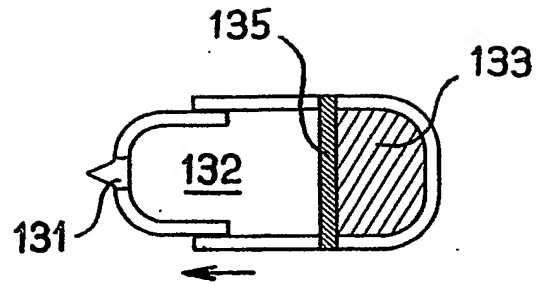


FIG. 8e

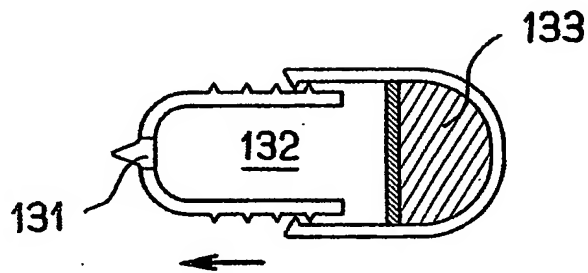


FIG. 8f

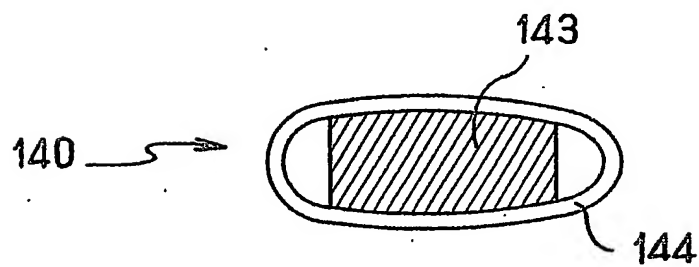


FIG. 9



reçue le 25/06/03

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° . 1. / 1..(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		240353 D20967 JRC 0306677
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
DISPOSITIF OCULAIRE DE DELIVRANCE VARIABLE DE PRINCIPES ACTIFS PAR IONTOPHORESE		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
OPTIS FRANCE S.A. : 52, rue du Théâtre, 75015 PARIS - FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
<input checked="" type="checkbox"/> 1 Nom		
Prénoms		ROY Pierre
Adresse	Rue	8, passage du plateau
	Code postal et ville	75015 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 2 Nom		
Prénoms		KLEINSINGER Alain
Adresse	Rue	194, Boulevard Bineau
	Code postal et ville	92200 NEUILLY-SUR-SEINE
Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
[Signature] 321163		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.